



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 18.IX.1968 (P 129 119)

Pierwszeństwo:

NATIONAL REFERENCE LIBRARY
OF SCIENCE AND INVENTION

10 OCT 1972

Opublikowano: 20.VI.1972

Kl. 12p, 2

MKP C07d 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Halina Poślińska, Ryszard Pakuła, Jan Wojciechowski, Lidia Pichnej

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasów 3-indoliloctowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 3-indoliloctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a R_2 oznacza rodnik aryłowy ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi oraz/lub atomami chlorowca. Są to związki nowe o działaniu przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym.

Według wynalazku 2-formylo-1-/p-alkoksy-fenyl-/hydrazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, acyluje się chlorkami kwasów sulfonowych o wzorze ogólnym R_2SO_2Cl , w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie, a następnie otrzymaną 1-arylosulfonylo-1-/p-alkoksy-fenyl-/2-formylohydrazynę o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z kwasem lewulinowym przy równoczesnej cyklizacji do pochodnej indolu w obecności kwasów nieorganicznych.

Acylowanie chlorkiem kwasowym prowadzi się w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w środowisku obojętnych dla reakcji rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen i jego homologi, czterowodorofuran, chloroform i inne, aż do zaprzestania wydzielania się chlorowodoru, albo też w temperaturze 0–40°C w obecności środków wiążących chlorowódor takich jak pirydyna, N,N-dwumetyloanilina i inne aminy trzeciorzędowe, w środowisku obojętnych w warunkach reakcji rozpusz-

2

czalników organicznych, takich jak benzen i jego homologi, czterowodorofuran, chloroform, lub w nadmiarze stosowanej aminy.

Pochodne 1-arylosulfonylo-1-/p-alkoksy-fenyl-/2-formylohydrazyny o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymane jako produkty pośrednie, są również związkami nowymi, dotychczas nieopisanymi w literaturze.

Kondensację z kwasem lewulinowym z równoczesną cyklizacją prowadzi się w środowisku obojętnych w warunkach reakcji kwasów organicznych, takich jak kwas octowy, lub rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen i jego homologi, w temperaturze podwyższonej, korzystnie nie przekraczającej 80°C, w obecności kwasów nieorganicznych, zwłaszcza chlorowcowodoru, kwasu siarkowego lub kwasu fosforowego. Produkt reakcji wyodrębnia się przez odsączenie po ewentualnym zatężeniu mieszaniny poreakcyjnej lub po wytrąceniu wodą lub innym rozpuszczalnikiem, po czym oczyszcza się przez krystalizację z rozpuszczalników organicznych.

Przykład I. Do 8,3 g 1-/p-metoksyfenyl-/2-formylohydrazyny rozpuszczonej w 20 ml bezwodnej pirydyny, dodano w ciągu 0,5 godziny 9,5 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w temperaturze pokojowej przy jednoczesnym mieszaniu. Temperatura w czasie reakcji wzrosła do 30°C. Mieszaninę mieszano przez dalsze 3 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na noc.

Na następny dzień mieszaninę, poreakcyjną wylano do 250 ml wody i odsączono wytrącony osad. Produkt przekrystalizowano na gorąco z metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po przekrystalizowaniu otrzymano 13,5 g 1-/p-toluenosulfonylo/-1-/p-metoksyfenylo/-2-formylohydrazyny o temperaturze topnienia 150—151°C.

13,5 g 1-/p-toluenosulfonylo/-1-/p-metoksyfenylo/-2-formylohydrazyny dodano do 40 ml kwasu lewulinowego i mieszaninę nasyciono około 2 g gazowego chlorowodoru. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę ogrzewano w temperaturze nie przekraczającej 70°C w ciągu 3,5 godzin, po czym po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wylano do 200 ml wody. Wytrącił się oleisty produkt, który stopniowo skrzepł. Osad odsączono i wysuszone. Otrzymano 14,1 g produktu o temperaturze topnienia 164—166°C. Produkt przekrystalizowano na gorąco z metanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano 11,8 g kwasu 1-/p-toluenosulfonylo/- 2-metylo- 5-metoksyindolilo- /3/-octowego o temperaturze topnienia 172—174°C.

Przykład II. Do 8,3 g 2-formylo-1-/p-metoksyfenylo/-hydrazyny rozpuszczonej w 25 ml bezwodnej pirydyny dodano w ciągu 0,5 godziny 10,6 g chlorku kwasu p-chlorobenzenosulfonowego w temperaturze nie przekraczającej 30°C, przy jednoczesnym mieszaniu. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano przez dalsze 3 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na noc. Następnego dnia roztwór poreakcyjny wylano do 150 ml wody. Wytrącił się produkt w postaci oleju, który stopniowo zestalił się. Osad odsączono i przemyto kilkakrotnie wodą. Po wysuszeniu otrzymano 15,3 g produktu o temperaturze topnienia 126—130°C. Produkt przekrystalizowano z około 30 ml etanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po wysuszeniu otrzymano 13,8 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/p-chlorobenzenosulfonylo/- 2-formylohydrazyny o temperaturze topnienia 134—135°C.

13,8 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/chlorobenzenosulfonylo/-2-formylohydrazyny zawieszono w 20 ml kwasu lewulinowego. Mieszaninę nasyciono w ciągu 10 minut gazowym chlorowodorem, po czym pozostawiono w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie mieszaninę ogrzewano na łaźni wodnej w temperaturze 65—70°C w ciągu 4 godzin, po czym ochłodzono i wylano do 200 ml wody. Odsączono wytrącony osad i przemyto wodą. Po wysuszeniu otrzymano 14,3 g kwasu 1-/p-chlorobenzenosulfonylo/- 2-metylo- 5-metoksyindolilo- /3/-octowego o temperaturze topnienia 155—158°C. Po przekrystalizowaniu z wody produkt wykazywał temperaturę topnienia 164—165°C.

Przykład III. Do 8,3 g 2-formylo-1-/p-metoksyfenylo/-hydrazyny rozpuszczonej w 25 ml bezwodnej pirydyny dodano w temperaturze pokojowej w ciągu 40 minut 11,2 g chlorku kwasu 3-chloro-4-metylo-benzenosulfonowego. Temperatura w czasie dodawania wzrosła do 32°C. Następnie mieszaninę mieszano przez dalsze 2 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę poreakcyjną wylano do 150 ml wody. Wypadł ciemnoczerwony olej, który stopniowo się zestalił. Osad odsączono, dobrze, do-

brze odmyto wodą i wysuszone; po wysuszeniu otrzymano 17,2 g produktu o temperaturze topnienia 132—138°C. Produkt przekrystalizowano z etanolu z dodatkiem węgla aktywnego. Po wysuszeniu otrzymano 12,4 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/3'-chloro-4'-metylobenzenosulfonylo/- 2-formylohydrazyny o temperaturze topnienia 143—144°C.

12,4 g 1-/p-metoksyfenylo/-1-/3'-chloro-4'-metylobenzenosulfonylo/-2-formylohydrazyny zawieszono w 30 ml kwasu lewulinowego i mieszaninę nasyciono w ciągu 10 minut gazowym chlorowodorem. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę ogrzano na łaźni wodnej w temperaturze 65—70°C w ciągu 4 godzin i pozostawiono na noc. Następnego dnia mieszaninę poreakcyjną wylano do 200 ml wody. Wytrącony osad odsączono. Po wysuszeniu otrzymano 13,3 g produktu o temperaturze topnienia 170—173°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymany kwas 1-/3'-chloro-4'-metylobenzenosulfonylo/-2-metylo-5-metoksy-indolilo- /3/-octowy wykazywał temperaturę topnienia 173—174°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów 3-indoliloctowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a R_2 oznacza rodnik arylo-
wy ewentualnie podstawiony niższymi grupami alkilowymi oraz/lub atomami chlorowca, **znamienny tym**, że 1-/p-alkoksy-fenylo/-2-formylohydrazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma podane wyżej znaczenie, acyluje się chlorkami kwasów sulfonowych o wzorze ogólnym R_2SO_2Cl , w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie i otrzymaną 1-arylosulfonylo-1-/p-alkoksy-fenylo/-2-formylohydrazynę o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, kondensuje się z kwasem lewulinowym i równocześnie cyklizuje w obecności kwasów nieorganicznych, po czym produkt wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej przez za-
łożenie mieszaniny lub zadania jej wodą lub rozpuszczalnikiem organicznym i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie chlorkami kwasów sulfonowych prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, do zaprzestania wydzielania się chlorowodoru.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie chlorkami kwasów sulfonowych prowadzi się w obecności środków wiążących chlorowódor takich jak aminy trzeciorzędowe np. pirydyna, lub N,N -dwumetyloanilina, w temperaturze 0—40°C, w środowisku rozpuszczalników organicznych lub w nadmiarze stosowanej aminy.

4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się benzen lub jego homologi, czterowodorofuran, chloroform lub inny rozpuszczalnik obojętny w warunkach reakcji.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację z kwasem lewulinowym i równocześnie cyklizację prowadzi się w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organiczne-

5

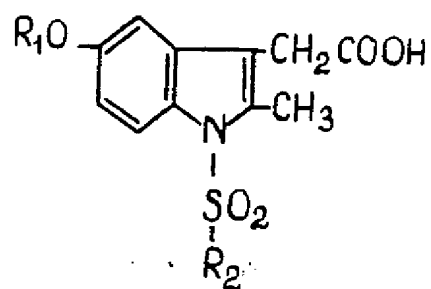
go, takiego jak benzen i jego homologi, kwas organiczny np. kwas octowy, lub w nadmiarze kwasu lewulinowego.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensację z kwasem lewulinowym i równoczes-

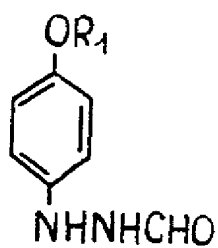
6

na cyklizację prowadzi się przy ogrzewaniu, korzystnie w temperaturze nie przekraczającej 80°C.

7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako kwasy nieorganiczne stosuje się chlorowco-
5 wodór, kwas siarkowy lub kwas fosforowy.



Wzót 1



Wzót 2



Wzót 3

POLISH PEOPLE'S REPUBLIC	PATENT SPECIFICATION	65781
	Patent supplementary to patent _____ Filed: 18.9.1968 (P 129 119) Priority: 10 OCT 1972 Published: 20.6.1972	Cl. 12p, 2 Int.Cl. C07d 27/56 UDC
PATENT OFFICE OF THE PPR	Inventors: Halina Poślińska, Ryszard Pakuła, Jan Wojciechowski, Lidia Pichnej	
	Owner of the patent: Pharmaceutical Institute, Warsaw (Poland)	

Method of production of 3-indolylacetic acids

The present invention relates to a method of production of 3-indolylacetic acids of general formula 1, in which R_1 represents a lower alkyl group, and R_2 represents an aryl radical possibly substituted with lower alkyl groups and/or halogen atoms. These are novel compounds with anti-inflammatory, antipyretic and analgesic action.

According to the invention, 2-formyl-1-[p-alkoxyphenyl]-hydrazine of general formula 2, in which R_1 has the meaning given above, is acylated with chlorides of sulphonic acids with the general formula R_2SO_2Cl , in which R_2 has the meaning given above, and then the 1-arylsulphonyl-1-[p-alkoxyphenyl]-2-formyl hydrazine obtained, of general formula 3, in which R_1 and R_2 have the meanings given above, is condensed with laevulinic acid with simultaneous cyclization to an indole derivative in the presence of inorganic acids.

Acylation with acid chloride is carried out at elevated temperature, preferably at the boiling point of the reaction mixture, in a medium of organic solvents that are neutral for the reaction, such as benzene and its homologues, tetrahydrofuran, chloroform and others, until evolution of hydrogen chloride ceases, or alternatively at a temperature of 0-40°C in the presence of agents that bind hydrogen chloride, such as pyridine, N,N-

dimethylaniline and other tertiary amines, in a medium of organic solvents that are neutral in the reaction conditions, such as benzene and its homologues, tetrahydrofuran, chloroform, or in an excess of the amine used.

Derivatives of 1-arylsulphonyl-1-[p-alkoxyphenyl]-2-formyl hydrazine of general formula 3, in which R_1 and R_2 have the meaning given above, obtained as intermediates, are also novel compounds, not previously described in the literature.

Condensation with laevulinic acid with simultaneous cyclization is carried out in a medium of organic acids that are neutral in the reaction conditions, such as acetic acid, or organic solvents, such as benzene and its homologues, at elevated temperature, preferably not exceeding 80°C, in the presence of inorganic acids, especially halogen chloride, sulphuric acid or phosphoric acid. The reaction product is isolated by filtering off, after any required concentration of the reaction mixture or after precipitation with water or some other solvent, after which it is purified by crystallization from organic solvents.

Example I. 9.5 g of the chloride of p-toluenesulphonic acid was added in the course of 0.5 h, at room temperature and with simultaneous stirring, to 8.3 g of 1-[p-methoxyphenyl]-2-formyl hydrazine dissolved in 20 ml of anhydrous pyridine. The temperature rose to 30°C during the reaction. The mixture was stirred for a further 3 hours at room temperature and was left overnight. On the next day the reaction mixture was poured into 250 ml water and the precipitate was filtered off. The product was recrystallized from hot methanol with addition of activated carbon. 13.5 g of 1-[p-toluenesulphonyl]-1-[p-methoxyphenyl]-2-formyl hydrazine with melting point of 150-151°C was obtained after recrystallization.

13.5 g of 1-[p-toluenesulphonyl]-1-[p-methoxyphenyl]-2-formyl hydrazine was added to 40 ml of laevulinic acid and the mixture was saturated with about 2 g of gaseous hydrogen chloride. The reaction mixture was left overnight. On the next day the mixture was heated at a temperature not exceeding 70°C for 3.5 hours, then after cooling to room temperature it was poured into 200 ml of water. An oily product was precipitated, and this gradually coagulated. The precipitate was filtered off and dried. 14.1 g of a product with melting point of 164-168°C was obtained. The product was recrystallized from hot methanol with addition of activated carbon. After filtering off and drying, 11.8 g of 1-[p-

toluenesulphonyl]-2-methyl-5-methoxyindolyl-[3]-acetic acid with melting point of 172-174°C was obtained.

Example II. 10.6 g of chloride of p-chlorobenzenesulphonic acid was added to 8.3 g of 2-formyl-1-[p-methoxyphenyl]-hydrazine dissolved in 25 ml of anhydrous pyridine, over a period of 0.5 h at a temperature not exceeding 30°C, while stirring. Then the reaction mixture was stirred for a further 3 hours at room temperature and left overnight. On the next day the reaction solution was poured into 150 ml of water. A product was precipitated in the form of oil, which gradually set. The precipitate was filtered off and washed several times with water. After drying, 15.3 g of product was obtained with melting point of 126-130°C. The product was recrystallized from about 30 ml ethanol with addition of activated carbon. After drying, 13.8 g of 1-[p-methoxyphenyl]-1-[p-chlorobenzenesulphonyl]-2-formyl hydrazine with melting point of 134-135°C was obtained.

13.8 g of 1-[p-methoxyphenyl]-d-[chlorobenzenesulphonyl]-2-formyl hydrazine was suspended in 20 ml of laevulinic acid. The mixture was saturated in the space of 10 minutes with gaseous hydrogen chloride, after which it was left at room temperature for 2 hours. Then the mixture was heated on a water bath at a temperature of 65-70°C for 4 hours, after which it was cooled and poured into 200 ml of water. The precipitate was filtered off and washed with water. After drying, 14.3 g of 1-[p-chlorobenzenesulphonyl]-2-methyl-5-methoxyindolyl-[3]-acetic acid with melting point of 155-158°C was obtained. After recrystallization from water, the product had a melting point of 164-165°C.

Example III. 11.2 g of chloride of 3-chloro-4-methylbenzenesulphonic acid was added to 8.3 g of 2-formyl-1-[p-methoxyphenyl]-hydrazine dissolved in 25 ml of anhydrous pyridine, over a period of 40 minutes at room temperature. During addition, the temperature rose to 32°C. Then the mixture was stirred for a further 2 hours at room temperature and was left overnight. On the next day the reaction mixture was poured into 150 ml of water. There was precipitation of a dark-red oil, which gradually set. The precipitate was filtered off, washed thoroughly with water, and dried; after drying, 17.2 g

of a product with a melting point of 132-138°C was obtained. The product was recrystallized from ethanol with addition of activated carbon. After drying, 12.4 g of 1-[p-methoxyphenyl]-1-[3'-chloro-4'-methylbenzenesulphonyl]-2-formyl hydrazine with melting point of 143-144°C was obtained.

12.4 g of 1-[p-methoxyphenyl]-1-[3'-chloro-4'-methylbenzenesulphonyl]-2-formyl hydrazine was suspended in 30 ml of laevulinic acid and the mixture was saturated with gaseous hydrogen chloride for 10 minutes. Then the reaction mixture was left overnight. On the next day the mixture was heated on a water bath at a temperature of 65-70°C for 4 hours, and was left overnight. On the next day the reaction mixture was poured into 200 ml of water. The precipitate that formed was filtered off. After drying, 13.3 g of product with melting point of 170-173°C was obtained. After recrystallization from methanol, the 1-[3'-chloro-4'-methylbenzenesulphonyl]-2-methyl-5-methoxy-indolyl-[3]-acetic acid obtained exhibited a melting point of 173-174°C.

CLAIMS

1. A method of production of 3-indolylacetic acids of general formula 1, in which R_1 denotes a lower alkyl group, and R_2 denotes an aryl radical possibly substituted with lower alkyl groups and/or halogen atoms, **characterized** in that 1-[p-alkoxyphenyl]-2-formyl hydrazine of general formula 2, in which R_1 has the meaning given above, is acylated with chlorides of sulphonic acids with the general formula R_2SO_2Cl , in which R_2 has the meaning given above, and the 1-arylsulphonyl-1-[p-alkoxyphenyl]-2-formyl hydrazine obtained, of general formula 3, in which R_1 and R_2 have the meanings given above, is condensed with laevulinic acid and at the same time is cyclized in the presence of inorganic acids, after which the product is isolated from the reaction mixture by concentrating the mixture or treating it with water or an organic solvent and is purified in a known way.

2. A method according to claim 1, **characterized** in that acylation with chlorides of sulphonic acids is carried out in an environment of organic solvents at elevated temperature, preferably at the boiling point of the reaction mixture, until hydrogen chloride ceases to be evolved.

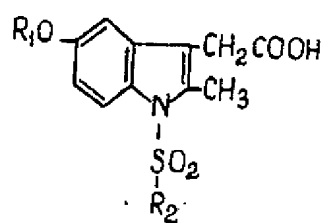
3. A method according to claim 1, **characterized** in that acylation with chlorides of sulphonic acids is carried out in the presence of agents that bind hydrogen chloride, such as tertiary amines, e.g. pyridine, or N,N-dimethylaniline, at a temperature of 0-40°C, in an environment of organic solvents or in an excess of the amine used.

4. A method according to claims 2 and 3, **characterized** in that the organic solvent used is benzene or its homologues, tetrahydrofuran, chloroform or some other solvent that is neutral in the reaction conditions.

5. A method according to claim 1, **characterized** in that condensation with laevulinic acid and simultaneous cyclization are carried out in an environment of an organic solvent that is neutral in the reaction conditions, such as benzene and its homologues, an organic acid, e.g. acetic acid, or in an excess of laevulinic acid.

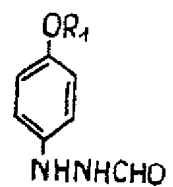
6. A method according to claim 1, **characterized** in that condensation with laevulinic acid and simultaneous cyclization are carried out during heating, preferably at a temperature not exceeding 80°C.

7. A method according to claim 1, **characterized** in that the inorganic acids used are halogen chloride, sulphuric acid or phosphoric acid.



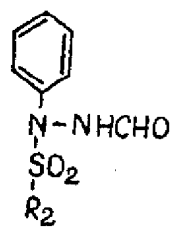
Wzór 1

Formula 1



Wzór 2

Formula 2



Wzór 3

Formula 3

Method of production of 3-indolylacetic acids

Client: Oxagen Limited

Reference: Translation

Bonus No: 220

Invoice: 0

Parent Ref:

Translated From: F/PL into I/EN By: T/BAKER

Source Title:

Applicant:

Application No:

Patent No:

Keyword:

WPreRef: 0308XXO530489PLEN, xxo530489plen